

SULLE RIVISTE DI TUTTO IL MONDO

Esiste un rapporto tra l'uso abituale di contraccettivi orali e il cancro della cervice uterina

Le utilizzatrici abituali di contraccettivi orali (CO) hanno, rispetto a quelle che non ne hanno mai fatto uso, un rischio quasi doppio di sviluppare un cancro cervicale, ma il rischio diminuisce dopo la sospensione di questi preparati; i ricercatori che hanno riportato questi risultati nel fascicolo di *Lancet* del 10 novembre 2007 dicono che il meccanismo di questo effetto non è chiaro.

Jean Green, della *Cancer Epidemiology Unit* dell'Università di Oxford, e collaboratori hanno messo in pool i dati di 24 studi, per un totale di 16.573 donne con cancro cervicale e 35.509 senza.

I ricercatori hanno trovato che le donne che avevano fatto uso di CO per almeno 5 anni avevano una probabilità significativamente maggiore di sviluppare questo tipo di neoplasia, rispetto a quelle che non li avevano mai assunti (rischio relativo, 1,9). Il rischio declinava, tuttavia, dopo che i farmaci venivano sospesi, raggiungendo dopo 10 anni un livello paragonabile a quello di chi non ne aveva mai fatto uso. Gli Autori stimano che 10 anni di assunzione di CO, con inizio all'età di circa 20 anni, aumentino l'incidenza cumulativa di cancro cervicale invasivo a 50 anni dal 7,3 all'8,3 per 1.000 nei Paesi sviluppati, e dal 3,8 al 4,5 per 1.000 in quelli in via di sviluppo.

L'aumentato rischio complessivo nelle utilizzatrici di CO è pertanto una valida misura dell'effetto dell'uso di questi composti sul rischio di sviluppare un cancro della cervice uterina, ma ci dice poco sui possibili meccanismi con cui essi potrebbero influenzare la via HPV (Human PapillomaVirus)-dipendente.

(International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 13,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. 2007;370:1609-21).

Più rischioso il parto con ventosa che quello con forcipe

Stando ai risultati di una ricerca pubblicata sull'*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, il parto operativo vaginale che impiega l'estrazione con ventosa è più probabile che non abbia successo, rispetto a

quello in cui viene usato il forcipe, e nella maggior parte dei casi, dopo il fallimento della prima modalità il medico pratico tenta la seconda opzione.

Avi Ben-Haroush e collaboratori, della Sackler Faculty of Medicine dell'Università di Tel-Aviv, hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo su 5.120 donne sottoposte a un tentativo di parto operativo vaginale in un periodo di 13 anni. Nell'80% di questi parti si trattava di estrazioni con ventosa, nel restante 20% di parti con forcipe.

Nell'8,6% dei casi, la procedura non è riuscita; il 10% delle volte l'insuccesso si è verificato con il parto con ventosa, rispetto all'1,3% con il forcipe. Quando l'estrazione con la ventosa non funziona, i medici hanno tipicamente tentato il parto con il forcipe, che non ha avuto successo nel 3,5 dei casi. A prescindere dall'impiego del forcipe, altri fattori associati a un più basso rischio di fallimento erano l'analgesia epidurale [odds ratio (OR), 0,4] o con oppioidi endovenosi (OR, 0,2). Fattori associati a un più elevato rischio di insuccesso erano la persistenza della posizione occipitale posteriore (OR, 2,2) e un peso alla nascita superiore a 4 kg (OR, 2,8).

(Ben-Haroush A, Melamed N, Kaplan B, Yogeve Y. Predictors of failed operative vaginal delivery: a single-center experience. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:308e.1-5.)

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) contro le procedure vaginali cosmetiche

L'American College of Obstetricians and Gynecologists ha recentemente messo in guardia i suoi membri dall'eseguire procedure quali ringiovanimento vaginale, designer-vaginoplastica, riverginazione, e amplificazione del punto G ("G-spot" o "Gräfenberg spot"). Essa afferma che un numero sempre maggiore di queste procedure vengono eseguite senza indicazione medica e senza che ne sia documentata la sicurezza o l'efficacia.

Se le pazienti richiedono tali procedure, l'ACOG consiglia ai medici di valutare, attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo, perché esse cerchino queste soluzioni, e di informarle circa la mancanza di dati riguardo a tali interventi e ai rischi che essi comportano, tra cui infezioni, alterazioni della sensibilità, dispareunia, aderenze e cicatrici.

A commento della dichiarazione dell'ACOG, Paula J. Adams Hillard, del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia presso lo *Stanford University Medical Center*,

esprime la sua piena approvazione per questa esternazione sul ringiovanimento vaginale. Molti medici non sono infatti a conoscenza della presenza di siti web che pubblicizzano gli interventi per modificare l'aspetto della vagina: questi siti forniscono quadri del "prima" e del "dopo", indicando alle donne (soprattutto alle adolescenti) che quello del "prima" è anormale, mentre quello del "dopo" rappresenta la normalità. Nel vedere questi siti, essa è rimasta colpita da come normali e ad ampio raggio fossero i quadri del "prima", mentre quelli del "dopo" avevano l'aspetto che secondo loro dovrebbero avere le vulve delle donne. Le pazienti che richiedono questi interventi chirurgici possono soddisfare i criteri della diagnosi psichiatrica di disturbo di dimorfismo corporeo (BDD, *Body Dysmorphic Disorder*). L'opinione dell'ACOG precisa che non esistono dati a sostegno della efficacia di queste procedure cosmetiche, che oltretutto sono potenzialmente rischiose.

(Committee on Gynecologic Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 378: Vaginal "rejuvenation" and cosmetic vaginal procedures. Obstet Gynecol. 2007;110:737-8).

Contraccezione estroprogestinica e rischio di tromboembolismo venoso

Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) e il rischio di eventi coronarici sono tra i più gravi rischi ai quali può esporre la contraccezione estroprogestinica. C. Quereux e O. Graesslin, dell'*Institut Mère-Enfant Alix de Champagne (Centre Hospitalier Universitaire di Reims)* ne hanno parlato alle 21^{ème} *Journées Pyrénéennes de Gynécologie*.

Gli Autori hanno ricordato innanzitutto i principali fattori di rischio di TEV, quali l'età (con un rischio che aumenta notevolmente dopo i 35 anni), l'obesità [con un rischio, associato che diventa significativo per un indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*) ≥ 30], gli interventi chirurgici, la prolungata immobilizzazione e il postpartum, i viaggi aerei, le trombofilie acquisite (ad es., sindrome antifosfolipidi) o ereditarie (deficit di antitrombina, proteina C ed S, resistenza alla proteina C attivata, mutazione del fattore V Leiden), nonché il carattere multifattoriale delle esposizioni, la possibilità di associazione di queste anomalie tra di loro e/o con altri fattori quali il tabagismo.

Sono stati passati in rassegna i determinanti del rischio di TEV degli estroprogestinici e i fattori d'ipercoagulabilità e di iperfibrinolisi, insistendo sul fatto che il principale responsabile è l'estrogeno, con un rischio che è dose-dipendente.

Sono stati presentati i risultati, non-omogenei, dei differenti studi relativi al rischio tromboembolico legato ai progestinici di terza generazione: rischio relativo stimato in 1,7 rispetto ai progestinici di seconda generazione, secondo due meta-analisi del 1999 e del 2001, e assenza di differenza significativa nella frequenza di comparsa di accidenti tromboembolici venosi o arteriosi, secondo un vasto studio di coorte prospettico condotto tra il 2000 e il 2005 e che ha messo a confronto diversi progestinici.

Quereux e Graesslin hanno fatto osservare come attualmente si ammette che con i progestinici di terza generazione il rischio sia uguale, o addirittura superiore, a quello dei progestinici di seconda generazione. Essi si basano sui dati del rapporto pubblico di valutazione del Comitato delle specialità farmaceutiche dell'AFSSAPS (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*), che ricorda che "il rischio di TEV associato alla assunzione di qualsiasi preparato contraccettivo è minore di quello associato alla gravidanza, che è di circa 60 casi per 100.000. L'incidenza del rischio di TEV è peraltro stimato "in 5-10 casi per 100.000 anni-donna nei soggetti di età compresa tra 15 e 44 anni, in buone condizioni di salute e che non assumono estroprogestinici; in 20 casi per 100.000 anni-donna nei soggetti che assumono un contraccettivo estroprogestinico contenente meno di 50 mg di etinilestradiolo associati a levonorgestrel; e in 30-40 casi per 100.000 anni-donna in quelle che assumono un contraccettivo estroprogestinico contenente almeno 20 mg di etinilestradiolo associati a desogestrel o a gestodene. Per concludere, il rischio persiste con tutti gli estroprogestinici.

(Quereux C, Graesslin O. Risque thrombo-embolique veineux sous contraception œstroprogestative: attitudes pratiques. 21^{ème} Journées Pyrénéennes de Gynécologie - ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) – AFFSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) – INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme).

Conservazione del patrimonio ovarico nell'adolescenza

Nel corso di una sessione delle 21^{ème} *Journées Pyrénéennes de Gynécologie* dedicata al mantenimento della fertilità, si è parlato della conservazione del capitale follicolare nelle adolescenti esposte al rischio d'insufficienza ovarica prematura per anomalia genetica o a causa di un regime ovariotossico.

Sono stati esposti i dati riguardanti le anomalie genetiche, e in particolare la sindrome di Turner, dati che hanno dimostrato come, grazie al trattamento precoce, alle possibilità terapeutiche (aumento staturale con il trattamento con ormone della crescita, induzione della pubertà in un'età tale da permettere lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari), le femmine affette da questa sindrome hanno ormai vita socio-professionale e affettiva paragonabili a quelle delle donne non affette, e il desiderio di gravidanza si iscrive in questa evoluzione e diviene un motivo frequente di consultazione del medico.

Lesourd ha posto l'accento su difficoltà e rischi, e ha insistito sul fatto che le pazienti affette da una sindrome di Turner e che durante l'adolescenza hanno delle ovaie funzionali devono conoscere il loro rischio di andare incontro a una insufficienza ovarica prematura, onde non ritardare la messa in cantiere di una gravidanza desiderata. L'accento è stato posto anche sulla necessità di informare chiaramente queste donne dei rischi che gravano su un feto uscito dai loro ovociti, e sulla possibilità di una diagnosi prenatale: il 30-40% di queste gravidanze terminano con un aborto legato a un'anomalia genetica, il 10% si complicano con delle morti perinatali, e il 20-30% sono gravate da malformazioni o da anomalie cromosomiche. In questo contesto, certi gruppi sconsigliano le gravidanze spontanee e orientano queste pazienti piuttosto verso la donazione di ovociti, mentre altri non controindicano queste gravidanze e, se la paziente ha una vita di coppia, propongono una crioconservazione di corticali ovariche, ovociti, o addirittura di embrioni, anche in assenza di desiderio immediato di gravidanza.

I trattamenti ovariotossici, per neoplasie nell'infanzia o nell'adolescenza, sono una causa sempre più frequente di indicazione alla conservazione del patrimonio ovarico e, secondo le stime citate, nel 2010 negli Stati Uniti 1 adulto su 715 sarà un sopravvissuto a un cancro verificatosi in queste giovani età.

Gli effetti ovariotossici dei trattamenti antitumorali variano in funzione dell'età alla quale vengono somministrati, e sono tanto più marcati quanto meno giovane è la donna. Essi dipendono sia dalla patologia che dai trattamenti ricevuti (chemioterapia e/o radioterapia). Riguardo alla radioterapia, gli effetti deleteri sull'ovaio sono più marcati in caso di irradiazione addomino-pelvica, e portano a una menopausa precoce in tutti i casi di irradiazione total-body prima dei trapianti di midollo osseo avvenuti prima dell'età di 10 anni.

La ripercussione sulla fertilità dei trattamenti antineoplastici è spesso relegata in secondo piano, dopo le preoccupazioni per la sopravvivenza. Pertanto le strategie di conservazione della fertilità devono essere messe in atto prima dell'inizio del primo trattamento potenzialmente sterilizzante.

Differenti sono le soluzioni per la conservazione del patrimonio ovarico: trasposizione delle ovaie, mirante ad allontanarle dal campo di irradiazione e a ridurre la dose di radiazioni che ricevono protezione farmacologica del patrimonio follicolare per mezzo di agenti antiapoptotici (descritta nell'animale, ma non ancora studiata in soggetti umani); protezione mediante gli agonisti del GnRH (i cui risultati sono peraltro discordanti e discussi); crioconservazione di ovociti maturi, tecnicamente difficile, e che al momento dello scongelamento porta a una bassa percentuale di sopravvivenze; crioconservazione del tessuto ovarico, che è forse la tecnica più promettente, ma ancora a livello sperimentale.

(Lesourd F et al. Préservation du capital ovarien à l'adolescence. 21^{èmes} Journées Pyrénéennes de Gynécologie, Tarbes, 5-6 ottobre 2007).

Non-osservanza dei trattamenti dell'osteoporosi: impatti e soluzioni

L'osteoporosi postmenopausale è una malattia cronica, a evoluzione insidiosa, con scarsi sintomi o asintomatica prima che compaiano le fratture che la complicano. Dei trattamenti efficaci esistono, ma i benefici terapeutici non necessariamente appaiono alla paziente. La non-osservanza delle cure costituisce, in questo campo, un vero problema.

Secondo Khalifa circa la metà delle pazienti trattate per l'osteoporosi avrebbe una cattiva aderenza al trattamento. Ciò limita il rallentamento del rimodellamento osseo, diminuisce l'incremento della densità minerale ossea e, soprattutto, riduce il beneficio anti-fratturativo. I risultati di numerosi studi di coorte illustrano bene tali effetti, e in particolare quelli di uno studio canadese che ha seguito per 2 anni 11.249 donne. Questo lavoro mette infatti in evidenza una riduzione significativa dell'incidenza di fratture (-25,4%) nelle pazienti osservanti, rispetto alle non-osservanti. In una estensione di questo studio che ha interessato una popolazione di 38.120 donne, nelle pazienti non-osservanti l'incidenza di fratture è risultata aumentata del 17%, e il rischio di ricovero in ospedale del 37%.

Numerosi fattori contribuiscono a una cattiva aderenza al trattamento, variano a seconda del sesso, dell'età e dell'ansia, e si inseriscono nel quadro del rapporto medico-paziente: omissione involontaria dell'assunzione, timore di effetti secondari, rifiuto della malattia, difficoltà di rinnovo delle prescrizioni o di dispensazione da parte della farmacia, mancanza di informazioni...

(Khalifa P: *Non-observance des traitements de l'ostéoporose: impact et solutions. 21^{èmes} Journées Pyrénéennes de Gynécologie., Tarbes, 5-6 ottobre 2007*).

Steroidi sessuali e densità mammaria predicono il rischio di cancro del seno

Secondo i risultati di uno studio caso-controllo *nested*, nelle donne in postmenopausa, sia i livelli di steroidi sessuali circolanti che la densità mammografica sono predittori forti e indipendenti del rischio di cancro del seno.

Utilizzando una coorte di 253 donne con cancro della mammella e 520 controlli sani nell'ambito del *Nurses' Health Study*, i ricercatori hanno trovato che i soggetti nel quartile superiore della densità mammografica avevano un rischio di tumore del seno quasi 4 volte più elevato rispetto a quelli del quartile inferiore [rischio relativo (RR), 3,8; intervallo di confidenza (IC) al 95%, 2,2–6,6; $P_{trend} < 0,001$]. L'aggiustamento per i livelli circolanti di estradiolo e di testosterone non determinava modificazioni significative (RR, 3,9; IC 95%, 2,2–6,0; $P_{trend} < 0,001$ e RR, 4,1; IC 95%, 2,3–7,2; $P_{trend} < 0,001$, rispettivamente). Le donne con alti livelli circolanti di estradiolo o di testosterone avevano un rischio di cancro del seno all'incirca doppio rispetto a quelle con livelli bassi di questi ormoni, sia prima che dopo aggiustamento per la densità mammografica (RR, 2,4; IC 95%, 1,4–4,0; e RR 2,0; IC 95%, 1,2–3,1, rispettivamente). Nelle donne che avevano sia elevati livelli plasmatici di testosterone che mammelle molto dense, il rischio di cancro del seno era pari a 6 volte quello delle donne nei terzili inferiori di entrambi questi parametri (RR, 6,0; IC 95%, 2,6–14,0). Cifre simili avevano le donne con livelli circolanti di estradiolo e densità mammografica entrambi elevati (RR, 4,1; IC 95%, 1,7–9,8).

(Temimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. *Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1178-87*).

Il controllo del diabete aiuta la fertilità

La fertilità delle donne con diabete di tipo 1 risul-

tava ridotta prima del 1985, ma risultava normale negli anni successivi, posto che venissero evitate le complicazioni del diabete. Lo stretto controllo metabolico esercitato negli ultimi 20 anni potrebbe aver aiutato a prevenire la subfertilità. Il rischio di malformazioni congenite nei nati vivi da madri con diabete di tipo 1 comunque è più elevato che nel resto della popolazione, anche se è stata osservata una tendenza alla diminuzione negli ultimi 30 anni. Onde ottenere un bambino sano, dunque, è opportuno giungere al controllo metabolico prima della gravidanza e mantenerlo per tutta la sua durata. Il presente studio, comunque, è stato svolto in Svezia, e non è opportuno generalizzarne i risultati a tutta la popolazione mondiale per via delle differenze nella qualità dell'assistenza medica e nelle strategie di controllo del diabete.

(*Diabetes Care 2007; 30: 2271-6*)

L'irregolarità mestruale è legata alla funzione polmonare

Le donne che hanno periodi mestruali irregolari, con cicli imprevedibili, presentano probabilità maggiori di sviluppare una funzione polmonare anormale e asma. È ciò che ha messo in evidenza una ricerca condotta all'*Haukeland University Hospital* di Bergen (Norvegia). Un gruppo di scienziati, coordinato da Francisco Gomez Real, ha indagato il legame tra ciclo mestruale e funzioni polmonari, esaminando anche in che modo questo possa essere modificato dall'indice di massa corporea (il rapporto tra altezza e peso) e dall'attività fisica. Le donne con irregolarità mestruali (un ciclo irregolare o di durata superiore ai 32 giorni) sono in modo significativo più inclini ad avere asma o sintomi di asma rispetto alle donne con un ciclo regolare. E questa inclinazione sale nei casi di obesità e di scarsa attività fisica. I risultati dello studio norvegese sono stati pubblicati su *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Ricerche condotte negli anni precedenti avevano già permesso di individuare il legame tra le anomalie delle vie aeree e irregolarità negli ormoni sessuali.

(F. Gómez Real, C. Svanes, E.R. Omenaas, J.M. Antò, E. Plana, C. Janson, D. Jarvis, E. Zemp, M. Wjst, B. Leynaert, J. Sunyer. *Menstrual irregularity and asthma and lung function. The Journal of Allergy and Clinical Immunology September 2007 (Vol. 120, Issue 3, Pages 557-564)*)